

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年12月18日 (18.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/103659 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/18, 31/4725, 45/00, A61P 13/00, 13/02, 13/10, 43/00, C07D 453/02

[JP/JP]; 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/07149

(74) 代理人: 長井省三, 外(NAGAI,Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003年6月5日 (05.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-166408 2002年6月7日 (07.06.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社(YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

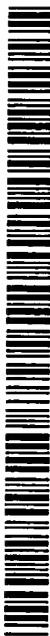
(84) 指定国(広域): ARIPO特許(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

添付公開書類:
— 國際調査報告書

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): ファンミーテラン・リアン(VAN MEETEREN,Rian) [NL/NL]; NL-2350エーシー ライデルドルフ エリザベスホフ 19 ヤマノウチヨーロッパビーブイ内 AC Leiderdorp (NL). フィッシャーニコジェー(VISSEER,Nico j.) [NL/NL]; NL-2350エーシー ライデルドルフ エリザベスホフ 19 ヤマノウチヨーロッパビーブイ内 AC Leiderdorp (NL). 梶井寛(KAJII,Hiroshi) [JP/JP]; 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社内 Tokyo (JP). 滝口啓行(TAKIGUCHI,Nobuyuki)

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



A1

WO 03/103659 A1

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR OVERACTIVE BLADDER

(54) 発明の名称: 過活動膀胱治療剤

(57) Abstract: A medicinal composition for treatments for overactive bladder which contains tamsulosin or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

(57) 要約: タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する過活動膀胱治療用医薬組成物。

明細書

過活動膀胱治療剤

技術分野

本発明は、医薬、とりわけ過活動膀胱治療剤に係るものである。

背景技術

下部尿路機能障害は、蓄尿障害（頻尿、尿失禁）と排尿障害（排尿困難、尿閉）に大別される。尿失禁は蓄尿障害の症状の代表であり、客観的に証明できる不随意の尿漏出でこのために日常生活を送るうえでも衛生的にも支障をきたすものであると定義される。頻尿とは、正常な排尿回数を超えている状態であり、おおよそ夜間2回以上、24時間で9回以上とされる。尿失禁は、咳・くしゃみ等腹圧がかかったときに起こる腹圧性尿失禁、突然に尿意がありトイレにたどり着くまでに尿が漏れる切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁が混在する混合型尿失禁等に分類される（CURRENT THERAPY, 19(12), 8-11, 2001）。

過活動膀胱とは、切迫性尿失禁の有無にかかわらず、頻尿、尿意切迫感を引き起こすような医学的状態であり、こうした症状の原因となりうるような局所の病的状態や代謝因子がないものと定義される（Urology, 55(suppl. 5A), p1-2, 2000）。具体的には、①頻尿、尿意切迫感だけのもの、②頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁を呈するもの、③混合性尿失禁を呈するものの3群が過活動膀胱に含まれる。

過活動膀胱の治療薬としては、膀胱排尿筋収縮を減弱する薬剤としてムスカリン受容体拮抗剤が用いられている。ムスカリン受容体は膀胱排尿筋に豊富に存在し、その刺激により排尿筋収縮を起こす。

また、ムスカリン受容体拮抗剤以外にも、Kチャネル活性化剤、 β_3 受容体アゴニスト、中枢性排尿反射を抑制する薬剤、プロスタグランジン合成阻害剤等新しい作用機序についても研究がなされている（医薬ジャーナル, 38(S-1), 283-288, 2002）。

α_1 受容体は膀胱底部、尿道、前立腺、前立腺皮膜に豊富に存在し、その刺激により平滑筋の収縮が起こり尿道抵抗が増大する。従って、 α_1 受容体遮断薬は尿道抵抗を減弱する薬剤として排尿障害に有効であり、 α_1 受容体作動薬は尿道抵抗を増強する薬剤として蓄尿障害に有効であると考えられている。例えば、国際公開第96/38143号には、 α_{1A} 受容体が尿管並びに膀胱頸部の収縮を媒介すること根拠として、 α_{1A} 受容体選択的な作動薬が尿失禁の治療に有用である旨が記載されている。また、国際公開第99/57131号には、膀胱に α_{1D} 受容体が局在することを根拠として、 α_{1D} 受容体遮断薬が膀胱及び下部尿路の疾患における刺激症状の治療に有効である旨が記載されている。

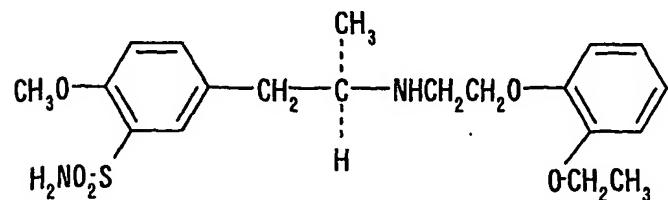
過活動膀胱の新規な治療薬の開発が待望されている。

発明の開示

このような状況下、本発明者はタムスロシンまたはその塩が過活動膀胱の治療に有効であることを見い出した。

即ち、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する過活動膀胱治療用医薬組成物に関する。また、本発明は、過活動膀胱治療剤の製造の為のタムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の使用に関する。更に、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、過活動膀胱の治療方法に関する。

タムスロシンの化学名は(R) (-)-5-[2-[[2-(o-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミドであり、以下の構造式で表される。その製薬学的に許容される塩と共に、特開昭56-110665号(対応欧州公開特許第34432号)において最初に開示された。



タムスロシン又はその塩はアドレナリン α_{1A} 受容体遮断作用を有することが知られており、とりわけその塩酸塩（塩酸タムスロシン）は尿道及び前立腺部の α_1 受容体遮断作用を有し、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させて前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する薬剤として汎用されている。最近では、神経因性膀胱に伴う排出障害や、下部尿路症（下部尿路の機能的閉塞に伴う排尿障害であつて、下部尿路に明らかな器質的障害或いは神經学的異常を伴わない排尿障害）に対する有効性も確認された〔国際公開第 00/00187 号（対応欧州公開特許第 1088551 号）、国際公開第 01/10436 号（対応欧州公開特許第 1203582 号）〕。

しかし、蓄尿障害（頻尿、尿失禁）に対する有効性を確認した報告はなかったところ、本発明者は塩酸タムスロシンが過活動膀胱の治療に有効であることを臨床において初めて確認したものである。

また、本発明は、ムスカリン受容体拮抗剤と組み合わせて使用する過活動膀胱治療剤の製造の為のタムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の使用に関する。また、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量とムスカリン受容体拮抗剤の治療有効量と組み合わせて患者に投与することを含む、過活動膀胱の治療方法に関する。更に、本発明は、タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩と、ムスカリン受容体拮抗剤又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する過活動膀胱治療用医薬組成物に関する。 α_1 受容体遮断薬であるタムスロシンとムスカリン受容体拮抗剤は、異なる作用機序により相乗的治療効果が確認された。

以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明において過活動膀胱とは、切迫性尿失禁の有無にかかわらず、頻尿、尿意切迫感を引き起こすような医学的状態であり、こうした症状の原因となりうるような局所の病的状態や、神経疾患、代謝因子がないものを言う。過活動膀胱の患者には大人のみならず小児も含まれる。過活動膀胱治療剤とは、過活動膀胱を治療する薬剤、或いは、過活動膀胱の症状を改善する薬剤である。過活動膀胱治

療用医薬組成物とは、過活動膀胱を治療及び／又は過活動膀胱の症状を改善しうる有効成分と製薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。

タムスロシン及びその製薬学的に許容される塩は、特開昭56-110665号（対応欧州公開特許第34432号）及び特開昭62-114952号（対応カナダ特許第1282077号）に記載された製法により、或いはそれに準じて容易に入手可能である。

タムスロシンは広範囲の無機及び有機の酸あるいは塩基との製薬学的に許容しうる酸及び塩基付加塩を形成しうる。このような塩も、本発明の一部をなす。例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、コハク酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩等が挙げられる。本発明において最も好ましくは、塩酸塩である。これらの塩は常法により製造できる。

本発明の薬剤は、経口または非経口投与に適した有機又は無機の担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて、常法に従って、経口固体製剤、経口液状製剤または注射剤として調製することができる。好ましいのは患者が自ら容易に服用でき且つ保存、持ち運びに便利な経口固体製剤であり、具体的には錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤等である。

このような固体製剤においては、活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、スターチ、タルクのような潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤、ツイーン80、トリアセチンのような可塑剤、酸化チタン、三二酸化鉄のような着色剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、寒天、ペクチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロー

スフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

本発明において最も好ましいのは持続放出型の徐放化製剤である。徐放化製剤は公知方法によって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤とすることができる。徐放化製剤はたとえば油脂類、ポリグリセリンの脂肪酸エステル、ヒドロキシプロピルセルロースなどを常法にしたがって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤をコーティングすることによって得られる。

特に、特開昭62-9号（対応欧州公開特許第194838号）に開示された徐放化製剤が好ましい。即ち、個々の単位製剤が、活性化合物と単位中に重量比率で50%以上の単位形成物質の混合物に溶出抑制剤を加え造粒して得られる粒状物を、カプセルに充填してカプセル剤とするか或いは通常の方法で錠剤としたものである。単位形成物質としては結晶セルロースが好適である。溶出抑制剤としては、水不溶性高分子物質例えばアクリル酸系重合体、共重合体又はセルロース誘導体が用いられ、これらは水性懸濁液、水性乳化剤、水含有有機溶媒溶液の形で用いるのが好適である。例えば、市販品としてオイドラギットL30D-55（メタアクリル酸コポリマーLD）、オイドラギットE30D（アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマーエマルジョン）、アクアコートECD-30（エチルセルロース水性懸濁液）等があり、これらは溶出抑制剤としてそのまま或いは必要に応じて水で希釈して使用できる。

本発明において最も好ましいのは、消化管上部のみならず消化管下部でも良好な薬物の放出を果たすことにより、経口摂取後12～24時間程度の長時間、一定の薬物の放出を持続できる経口持続吸収型徐放製剤である。

例えば、国際公開第94/06414号（対応欧州公開特許第661045号）に開示された経口持続吸収型徐放製剤は、消化管上部に滞留中に、製剤内部まで水分を吸収し、ほぼ完全にゲル化した状態で消化管下部へ移行させることにより、水分の少ない結腸においても薬物を放出できる。具体的には、（1）薬物と、（2）製剤全体に対し5乃至80重量%以上の、1gを溶解する水の量が5m1以下の溶解性を示す製剤内部に水を浸入させるための添加剤、及び（3）1錠あたり7

0 mg 以上で、製剤全体に対し 10 乃至 95 重量% の、平均分子量が 200 万以上または 1 % 水溶液 25 ℃ の粘度が 1000 c p s 以上のハイドロゲルを形成する高分子物質とを配合してなるゲル化率 70 % 以上 100 % 未満のハイドロゲル徐放性錠剤である。製剤内部に水を浸入させるための添加剤としては、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、D-ソルビトール、キシリトール、白糖、無水マルトース、D-フルクトース、デキストラン、ブドウ糖、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、クエン酸、酒石酸、グリシン、β-アラニン、塩酸リジン、メグルミン等が用いられ、ハイドロゲルを形成する高分子物質としては、ポリエチレンオキサイド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー等が用いられる。更に、ハイドロゲルを形成する高分子物質としてポリエチレンオキサイドを用いる場合には、国際公開第 01/10466 号（対応欧州公開特許第 1203582 号）に開示されたように、黄色三二酸化鉄及び／又は赤色三二酸化鉄を配合することにより、光照射下に保存してもタムスロシンの放出特性の変化を防止することができる。

タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩の投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。後述の試験例の結果を考慮すれば、塩酸タムスロシンでは、通常経口投与の場合成人 1 人当たり有効成分約 0.1 乃至 2.0 mg / 日、最も好ましくは 0.25 乃至 1.5 mg / 日であり、これを 1 日 1 回食後に経口投与される。

本発明の薬剤は単独での投与において充分有効であるが、作用機序の異なるムスカリントン拮抗剤と同時にまたは時間をおいて併用することにより、相乗的治療効果が得られる。或いは、タムスロシン又はその塩と、ムスカリントン受容体拮抗剤とを含有する配合剤を患者に投与してもよい。ムスカリントン受容体拮抗剤としては、オキシブチニン、トルテロジン、ダリフェナシン、ヌベンゼピン、ザミフェナシン、チオトロピウム、アルバメリリン、トロスピウム、フェソテロジン、テミベリン、キヌクリジン-3'-イル-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ

イソキノリン-2-カルボキシレート、4-(2-メチル-1H-イミダゾリル-1-イル)-2,2-ジフェニルブチルアミド、N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-2(R)-[3,3-ジフルオロ-1(R)-シクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド又はこれらの塩が挙げられる。好ましいのは、M₃受容体選択的な拮抗剤であり、とりわけ好ましいのは、(+)-(1S,3'R)-キヌクリジン-3'-イル-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(ソリフェナシン)のコハク酸塩である。ソリフェナシン又はその塩は国際公開第96/20194号に記載された製法により、或いはそれに準じて容易に入手可能であり、通常経口投与の場合成人1人当たり有効成分約1乃至100mg/日、好ましくは5乃至50mg/日を1~2回に分けて投与される。

図面の簡単な説明

図1は、過活動膀胱モデルラットの排尿前収縮に対するタムスロシンの効果(A:収縮頻度 B:収縮圧)を示す(*:p<0.05、**:p<0.01)。

図2は、過活動膀胱モデルラットの排尿前収縮に対するタムスロシン単独及びソリフェナシンとの併用の効果(A:収縮頻度 B:収縮圧)を示す(**:p<0.01)。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。

実施例1

塩酸タムスロシン5gと結晶セルロース470gとを充分混合し、これにオイドラギットL30D-55 83.3g(固形成分として25g)に水を加えて500gとしたものを加え、高速攪拌造粒機で造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は0.1~1.5mmであり、大部分は0.2~1.0mmであった。

得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た(1カプセル中塩酸タムスロシン0.2mg含有)。

実施例 2～6

実施例 1 と同様にして以下の処方により製造した粒子をカプセル剤にした。

実施例番号	塩酸タムスロシン(g)	結晶セルロース(g)	オイドラギット L 30D-55(g) (固形分)
2	5	445	166.6 (50)
3	5	395	333.3 (100)
4	5	482.5	41.7 (12.5)
5	2.5	472.5	83.3 (25)
6	1.25	473.75	83.3 (25)

実施例 7

塩酸タムスロシン 5 g、結晶セルロース 420 g 及びステアリン酸マグネシウム 50 g を充分混合し、これにオイドラギット L 30D-55 83.3 g (固形分として 25 g) に水を加えて 500 g としたものを加えて、練合後遠心流動造粒機により造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は 0.1～1.5 mm であり、大部分は 0.2～1.0 mm であった。

得られた粒子にタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た。(1 カプセル中塩酸タムスロシン 0.2 mg 含有)。

実施例 8～10

実施例 7 と同様にして以下の処方により製造した粒子をカプセル剤に製造した。

実施例番号	塩酸タムスロシン(g)	結晶セルロース(g)	ステアリン酸マグネシウム(g)	オイドラギット L 30D-55(g) (固形分)
8	5	460	10	83.3 (25)
9	5	445	25	83.3 (25)
10	2.5	462.5	10	83.3 (25)

実施例 11

硬化ヒマシ油 80 g を溶融し、これに塩酸タムスロシン 10 g と低置換度ヒドロキシピロピルセルロース 30 g とを分散させ、これをスプレーコンジーリング

により粉粒化する。得られた粉粒物 60 g と結晶セルロース 440 g とを充分混合し、これに水 500 g を加え、遠心流動造粒機で造粒した。

得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合してカプセルに充填してカプセル剤を得た。

実施例 1 2

塩酸タムスロシン	0. 2 (mg)
D-ソルビトール	17. 8
ポリエチレンオキサイド (POLYOX WSR N-60K)	180
滑沢剤	2

塩酸タムスロシン、D-ソルビトール及びポリエチレンオキサイド (POLYOX WSR N-60K) をエタノールを用いて湿式造粒し、乾燥した。乾燥品に滑沢剤を加え、混合し、打錠し、直径 8 mm、一錠重量 200 mg の経口持続吸収型徐放製剤を得た。

実施例 1 3

実施例 1 2 と同様にして以下の処方の経口持続吸収型徐放製剤を製造した。

	0. 25 mg 錠	0. 5 mg 錠	1. 0 mg 錠
塩酸タムスロシン	0. 25 mg	0. 5 mg	1. 0 mg
ポリエチレングリコール 8000	40	40	40
ポリエチレンオキサイド (POLYOX WSR 303)	200	200	200
ステアリン酸マグネシウム	1. 2	1. 2	1. 2

実施例 1 4 カプセル錠

以下の成分を混合し、カプセルに充填してカプセル剤を製造した。

	1 mg カプセル	10 mg カプセル	100 mg カプセル
コハク酸ソリフェナシン	1. 0 mg	10. 0 mg	100. 0 mg
乳糖	199. 0 mg	190. 0 mg	100. 0 mg
計	200. 0 mg	200. 0 mg	200. 0 mg

試験例 1 過活動膀胱患者に対する臨床試験

過活動膀胱患者を対象にして、以下の条件で臨床試験を行った。

対象：18～70才の女性患者であって、過活動膀胱の症状（頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁を含む）が3月以上続いている患者を対象とする。

治験薬剤と投与方法：実施例13の経口持続吸収型徐放製剤（0.25mg錠、0.5mg錠又は1mg錠）を1日1回1錠を朝に経口投与した。塩酸タムスロシン1.5mgの用量を投与する患者には、0.5mg錠と1mg錠の2錠を投与した。患者は投与開始前と投与開始後2週、4週、6週後に医師の診察を受けた。

投与期間：6週間

観察項目：以下の評価項目について評価・測定した。

(1) 患者日誌

患者は排尿日誌に排尿、尿意切迫感及び切迫性尿失禁の回数を記録し、各診察に先立つ3日間の起床時と就寝時を記録する。各診察に先立つ2日間の各排尿量を測定し記録した。

(2) シストメトリー

一部の患者では、投与前後にシストメトリーを行い、膀胱内圧を測定した。

(3) キング健康調査票

各診察の際に、以下の事項について患者に問診を行った。

①「現在の健康状態は如何ですか？」

[大変良い、良好、まあまあ、悪い、非常に悪い]

②「排尿の問題はあなたの生活にどの位影響しますか？」

[全く影響しない、少し影響する、まあまあ影響する、多大に影響する]

③以下の症状は各々どの程度ですか？ [僅かに、程々に、多大に]

1) 頻尿：頻繁にトイレに行く

2) 夜間頻尿：夜中にトイレに起きる

3) 尿意切迫感：排尿の欲求をコントロールできない

4) 切迫性尿失禁：強い尿意に伴う漏れ

5)腹圧性尿失禁：咳、くしゃみ、走行等の活動による漏れ

6)夜間の遺尿：夜間のベッドのしめり

7)性交時失禁：性交時の漏れ

8)尿路感染

9)膀胱痛

10)排尿困難

11)他の特記事項

④仕事・家事の制限

「掃除、買い物等の家事に排尿の問題がどの程度影響しますか？」

[全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

「仕事や自宅外の日常的な活動に排尿の問題が影響しますか？」

[全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

⑤身体的／社会的制限

「散歩、走行、スポーツ、体操等の活動に排尿の問題が影響しますか？」

[全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

「旅行に排尿の問題が影響しますか？」

[全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

「社交生活に排尿の問題が影響しますか？」

[全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

「友人とのつきあいに排尿の問題が影響しますか？」

[全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

⑥個人的な人間関係

「パートナーとの関係に排尿の問題が影響しますか？」

[該当しない、全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

「性生活に排尿の問題が影響しますか？」

[該当しない、全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

「家庭生活に排尿の問題が影響しますか？」

[該当しない、全く影響しない、僅かに影響する、やや影響する、多大に影響する]

⑦心の問題

「排尿の問題で憂鬱になりますか？」

[全くならない、僅かになる、ややなる、かなりなる]

「排尿の問題で怒りっぽくなったり神経質になったりしますか？」

[全くならない、僅かになる、ややなる、かなりなる]

「排尿の問題で自己嫌悪になりますか？」

[全くならない、僅かになる、ややなる、かなりなる]

⑧睡眠・活力

「排尿の問題は睡眠に影響しますか？」

[全く影響しない、時々影響する、しばしば影響する、常に影響する]

「疲労を感じますか？」

[全く感じない、時々感ずる、しばしば感ずる、常に感ずる]

⑨「以下のいずれかが該当しますか？該当する場合にはどの程度ですか？」

尿パッドを装着する [該当しない、時々、しばしば、いつも]

飲み物の摂取量に注意する [該当しない、時々、しばしば、いつも]

濡れた下着を取り替える [該当しない、時々、しばしば、いつも]

臭いがしたらどうしようかと心配する [該当しない、時々、しばしば、いつも]

排尿の問題で気まずい思いをする [該当しない、時々、しばしば、いつも]

(4) 各診察時に採血と採尿を行い以下の項目の分析を行った。

①血液学

ヘモグロビン、ヘマトクリト

②生化学

カリウム、ナトリウム、尿素、クレアチニン、カルシウム、アルブミン、総蛋白、アルカリファスファターゼ、?—G T、アスパルテートアミノトラン

スフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ラクテートデヒドロゲナーゼ、ピリルビン、クレアチニンキナーゼ、総コレステロール、グルコース

③ホルモン

血漿中プロラクチン

④尿分析

蛋白、血液、pH、グルコース、白血球、ウロビリノーゲン、ピリルビン、ケトン、窒素

⑤尿の培養（投与前と投与終了時）

⑥妊娠テスト（投与前とフォローアップ期間中）

⑦薬物動態学的調査

血中タムスロシン濃度

試験例 2 疾患モデル動物に対する膀胱刺激症状改善

（1）過活動膀胱モデルラットの作成

実験には Wistar 系雌性ラット（6 - 7 週齢）を使用した。ペントバルビタール・ナトリウム麻酔下、ラットの外尿道口よりカテーテルを膀胱内に挿入した。下腹部を正中切開した後、近位尿道をカテーテルと共にシルクブレードにて 2 箇所結紮し、カテーテルを抜去した。

（2）無麻酔シストメトリー

①測定方法

手術より 6 週以上経過した後、再びペントバルビタール・ナトリウムにて麻酔し、尿道を結紮したシルクブレードを除去した。生理食塩水注入および膀胱内圧測定用カテーテルを、膀胱頂部より膀胱内に挿入・固定した。更に、頸静脈に薬物投与用カテーテルを挿入し、回復後ラットを飼育ケージに戻した。手術後 2 日に、ラット膀胱に挿入したカテーテルは三方活栓を介して、一方はシリンジポンプに連結し、生理食塩水を持続注入（7-20 mL/hr）することにより排尿反射を惹起させた。また、他方を圧力ransデューサに連

結し、膀胱内圧を測定した。排尿反射を安定させた後、頸静脈に挿入した薬物投与用カテーテルから生理食塩水又は薬物を投与した。

②評価項目

評価パラメータは、排尿前収縮の頻度（排尿開始前 10 分間の収縮回数）および収縮圧（排尿開始前 10 分間の収縮圧の平均値）、排尿圧ならびに排尿間隔とし、薬物の効果は各評価パラメータの投与前値に対する抑制率（排尿間隔は延長率）として算出した。

③薬物

塩酸タムスロシンは公比約 3 の増加用量 (1, 3 および 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) にて静脈内投与した。また、塩酸タムスロシン (3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) にコハク酸ソリフェナシン (3 mg/kg) を併用したときの各パラメータに対する作用も評価した。

(3) 統計処理

試験はいずれも n=5 で実施し、結果は平均値土標準誤差で示した。2 群間の比較には Student t 検定を、多群間の比較には Tukey 検定を実施した。

(4) 結果および考察

塩酸タムスロシン (1, 3 および 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の静脈内投与により、用量依存的に排尿前収縮の収縮頻度が減少し、収縮圧低下した（図 1 A, B）。また、塩酸タムスロシン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. は排尿間隔を 9.2 % 延長した。その一方で、排尿圧には影響を及ぼさなかった。これらの結果から、塩酸タムスロシンは膀胱刺激症状を改善し、過活動膀胱治療薬として有効であることが示唆された。

塩酸タムスロシン (3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.) にコハク酸ソリフェナシン (3 mg/kg i.v.) を併用したところ、排尿前収縮に対する頻度減少作用および収縮圧低下作用は、各薬物の単独投与時に比べ増大しており、併用による相乗効果が認められた（図 2 A, B）。また、塩酸タムスロシン (3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.) 単独投与およびコハク酸ソリフェナシン (3 mg/kg i.v.) 単独投与により排尿間隔はそれぞれ 2.1 % および 2.6 % 延長したのに対し、併用投与により 13.1 % も延長した。一方、塩酸タムスロシン単独投与時と同様、塩酸タムスロシンとコハク酸ソリフェナシンの併用は排尿圧に影響を及ぼさなかった。以上のことより、塩酸タムスロ

シンとコハク酸ソリフェナシンの併用は、塩酸タムスロシン単独投与時よりも強力に膀胱刺激症状を改善し、過活動膀胱に有効な治療方法となることが示唆された。

産業上の利用可能性

本発明によれば、臨床において有効な優れた過活動膀胱治療剤を提供できる。

請 求 の 範 囲

1. タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する過活動膀胱治療用医薬組成物。
2. 塩酸タムスロシンを含有する請求項1記載の過活動膀胱治療用医薬組成物。
3. 更にムスカリン受容体拮抗剤を含有する請求項1又は2記載の過活動膀胱治療用医薬組成物。
4. キヌクリジン-3' -イル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート又はその塩を有効成分として含有する請求項3記載の過活動膀胱治療用医薬組成物。
5. 過活動膀胱治療剤の製造の為のタムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の使用。
6. ムスカリン受容体拮抗剤と組み合わせて使用する過活動膀胱治療剤の製造の為のタムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の使用。
7. タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、過活動膀胱の治療方法。
8. タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量とムスカリン受容体拮抗剤の治療有効量と組み合わせて患者に投与することを含む、過活動膀胱の治療方法。

図 1

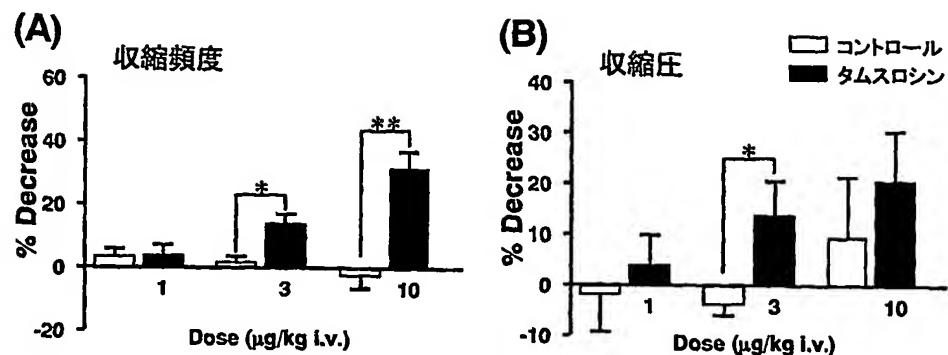
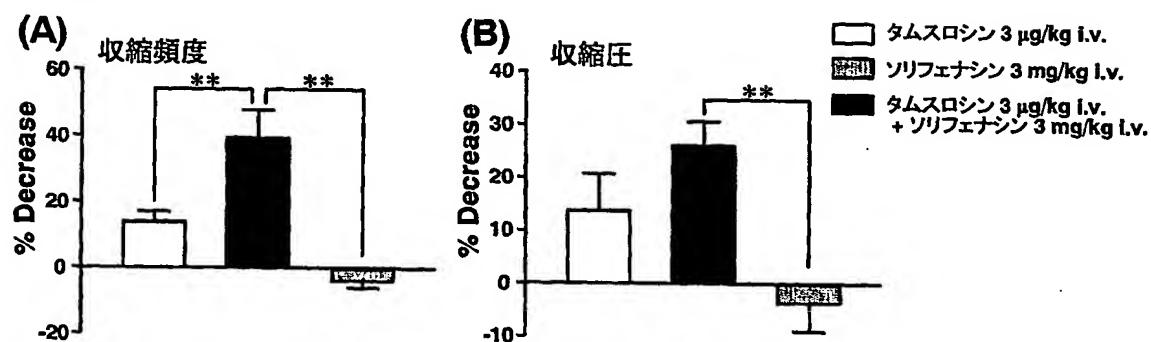


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07149

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K31/18, 31/4725, 45/00, A61P13/00, 13/02, 13/10, 43/00,
C07D453/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K31/18, 31/4725, 45/00, C07D453/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	SELLERS, Donna J. et al., "Potential therapeutic targets for treatment of the overactive bladder", World Journal of Urology, 2001, Vol.19, No.5, pages 307 to 311	1-3, 5, 6 4
X A	SCARPA, R.M., "Lower urinary tract symptoms : what are implications for the patients?", European Urology, 2001, Vol.40, suppl 4, pages 12 to 20	1-3, 5, 6 4
A	EP 801067 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 15 October, 1997 (15.10.97), & WO 96/20194 A1	4

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 05 August, 2003 (05.08.03)	Date of mailing of the international search report 19 August, 2003 (19.08.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07149

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 7, 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 7 and 8 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. C1' A61K31/18, 31/4725, 45/00, A61P13/00, 13/02,
13/10, 43/00, C07D453/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. C1' A61K31/18, 31/4725, 45/00, C07D453/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	SELLERS, Donna J. et al., "Potential therapeutic targets for treatment of the overactive bladder", World Journal of Urology, 2001, Vol. 19, No. 5, p307-311	1-3, 5, 6 4
X A	SCARPA, R. M., "Lower urinary tract symptoms : what are implications for the patients?", European Urology, 2001, Vol. 40, suppl 4, p12-20	1-3, 5, 6 4
A	EP 801067 A1(YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 1997.10.15, & WO 96/20194 A1	4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.08.03

国際調査報告の発送日

19.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

安藤 倫世



4 P 3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 7, 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲7, 8の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADING TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.